

*Untersuchungen über die Gallengängigkeit
des Antibiotikums Rifamycin M-14*

Dieter Berger

1965

Untersuchungen über die Gallengängigkeit
des Antibiotikums Rifamycin M-14

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dieter Berger
aus Dresden

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. W. LANG
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Prof. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 19. X. 1965



INHALTSVERZEICHNIS

I.	PROBLEMSTELLUNG	5
II.	DIE ANTIBAKTERIELLE THERAPIE BEI GALLENWEGSINFEKTIONEN	5
III.	DIE RIFAMYCINE	10
	Entwicklung und Übersicht	10
	Aktivität in vitro	10
	Gewebsverteilung und Ausscheidung	12
	Klinische Erfahrungen	13
IV.	EXPERIMENTELLE BEFUNDE	13
	Methodik	13
	Ergebnisse	16
V.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	20
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	27
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	28

I. PROBLEMSTELLUNG

Der Indikationsbereich eines Antibiotikums ist vor allem abhängig von der Art des Wirkungsspektrums, sowie von Gewebsverteilung und Ausscheidung. Das Wirkungsspektrum der Rifamycine umfasst insbesondere grampositive Keime. Jedoch werden in höheren Konzentrationen auch gramnegative Erreger gehemmt, so dass in Anbetracht der hohen erreichbaren Gallespiegel die Fragestellung berechtigt erscheint, ob Rifamycin M-14 (= Rifamycin B Diäthylamid) ein Breitbandantibiotikum der Gallenwege darstellt. Zur Klärung dieser Frage wurden Untersuchungen über die Konstanz der erreichbaren Rifamycin M-14-Konzentrationen in der Galle von 20 Patienten ausgeführt.

II. DIE ANTIBAKTERIELLE THERAPIE BEI GALLENWEGS- INFEKTIONEN

Die bakterielle Infektion scheint eine der häufigsten Teilursachen für Entzündungen der Gallenwege zu sein (15). Die Auffassung, dass *Escherichia coli* der grosse Parasit der Gallenwege sei, besteht nach wie vor zu Recht, doch muss auch mit anderen Enterobakterien und *Staphylococcus aureus* gerechnet werden (1, 34, 35). Von den Faktoren, die das Angehen einer Infektion ermöglichen, spielt die Cholestase die grösste Rolle. UMBER forderte daher drei Komponenten einer zielbewussten Therapie bei Infektionen der Gallenwege: 1. Bekämpfung der Erreger, 2. Behebung der Gallestauung, 3. Leberzellschutztherapie (45).

Die Bedeutung der antibiotischen Therapiekomponente bei Gallenwegsinfektionen ist umstritten. ZASLOW (48) sah zwar bei akuter Cholecystitis oft eine prompte Besserung der Allgemeinsymptome nach Antibiotica, doch wurden die lokalen pathologischen Veränderungen nicht beeinflusst; auch wurden Antibiotica bei Leberschädigung nicht oder nur in geringen Mengen in der Blasengalle gefunden. Vielleicht wird ein Aufsteigen der Keime in die Leber verhindert.

Folgende Antibiotica und Chemotherapeutica wurden bisher zur Therapie bei Infektionen der Gallenwege vorgeschlagen:

1. DIE TETRACYCLINE

Sie sind bereits die klassischen Antibiotica der Gallenwege; denn alle Untersucher berichten über gute Ergebnisse (3, 13, 14, 18). Jedoch werden immer mehr gegen Tetracyclin resistente Stämme auch gramnegativer Bakterien beobachtet. So fanden MALAMOS und Mitarbeiter (27) bei *Escherichia coli* eine Resistenz derart, dass -abgesehen von Demethylchlortetracyclin- jeweils 20 γ /ml des verwendeten Tetracyclins nötig waren, um mehr als 50 % der Coli-Stämme im Wachstum zu hemmen (Tab.I).

TABELLE I

Verhalten von 100 *Escherichia coli* Stämmen gegenüber Tetracyclinen. Unter den Tetracyclinkonzentrationen sind die Zahlen der bei diesen Konzentrationen insgesamt gehemmten Stämme angegeben. Nach MALAMOS und Mitarbeiter (27).

TC = Tetracyclin, CTC = Chlortetracyclin, OTC = Oxytetracyclin,
DMCT = Demethylchlortetracyclin.

γ /ml	20	10	5	2,5	1,25	0,62
TC	<u>53</u>	49	41	26	19	12
CTC	<u>51</u>	45	37	16	13	11
OTC	<u>54</u>	47	40	30	24	14
DMCT	58	55	<u>53</u>	<u>51</u>	43	34

Über die einzelnen Tetracycline sind folgende Daten in unserem Zusammenhang erwähnenswert:

Tetracyclin (TC): Die minimale Hemmkonzentration liegt für die Mehrzahl der grampositiven Erreger zwischen 0,15 und 0,62 γ /ml, für *Escherichia coli* zwischen 0,36 und $\gg$ 20 γ /ml (11, 27). In der Galle des Menschen werden Spiegel von 40-320 γ /ml nach i.v. Injektion von 500 mg erreicht (36).

Oxytetracyclin (OTC): Die MIC für grampositive Kokken wird mit etwa 0,2-0,62 γ /ml angegeben, diejenige für *Escherichia coli* mit 0,36 bis $\gg$ 20 γ /ml (11, 27). In der menschlichen Galle fanden sich nach i.v. Injektion von 500 mg Werte von 0,3 bis 144 γ /ml (46).

Chlortetracyclin (CTC): Grampositive Kokken werden von Minimalkonzentrationen zwischen 0,1 und 0,62 γ /ml, *Escherichia coli* zwischen 0,36 und $\gg$ 20 γ /ml gehemmt (11, 27). In der menschlichen Galle wurden nach Gabe von 500 mg i.v. 2,4 bis 72 γ /ml erreicht (36). ZASLOW (47) fand nach 250 mg i.v. bei Lebergesunden 40 bis 80 γ /ml, aber bei Lebergeschädigten oft keine messbaren Spiegel in der Galle.

Demethylchlortetracyclin (DMCT): Die MIC beträgt gegen grampositive Kokken 0,1-0,62 γ /ml, gegen die Mehrzahl der *Escherichia coli*-Stämme 0,15-5 γ /ml (25, 27). In der Galle wurden beim Menschen nach i.v. Injektion von 500 mg Maximalwerte von 130 γ /ml gefunden (20), bei Applikation von 300 mg alle 8 Stunden schwankten die Gallespiegel zwischen 6,25 und 50 γ /ml (23).

Pyrrolidinomethyltetracyclin: In den Untersuchungen von BÜNGER und Mitarbeitern (4) hemmten 2-4 γ /ml das Wachstum von 90 % der Streptokokken-, 50 % der Staphylokokken-, Enterokokken- und Klebsiellastämme und 80 % der Colistämme. Nach i.v. oder i.m. Injektion von 275 mg ($\hat{=}$ 250 mg TC) wurden bei freien, nicht entzündlichen Gallenwegen 12-397 γ /ml, bei Cholecystitis 2,8-235 γ /ml in der Blasengalle von Patienten gefunden (21).

2. CHLORAMPHENICOL

Bei nicht gestörtem Galleabfluss konnten auch chronische Entzündungen der Gallenwege mit Chloramphenicol erfolgreich behandelt werden (18, 33). DAIKOS und Mitarbeiter (5) fanden eine Hemmung grampositiver Kokken schon bei 2,5 γ /ml, jedoch waren 10 γ /ml nötig, um 95 % der untersuchten pathogenen Staphylokokken zu hemmen. 3-4 γ /ml hemmen *Escherichia coli* (7). Nach 500 mg i.v. wurden beim Menschen 1,25-10 γ /ml in der Blasengalle gefunden (36), nach 4 g oral Spitzenkonzentrationen bis 30 γ /ml (46).

3. OLEANDOMYCIN

Da nach 0,25 g i.v. in Sondengalle bis zu 300 γ /ml und in Blasengalle bis zu 404 γ /ml gefunden wurden (2), das Spektrum aber vorwiegend grampositive Keime umfasst, wurde Oleandomycin bei Gallenwegsinfektionen bisher vor allem kombiniert mit Tetracyclinen verwendet, um einer möglichen Resistenz grampositiver Kokken gegen die Tetracycline zu begegnen (13). Die MIC beträgt für grampositive Kokken 0,19-6,25 γ /ml, jedoch ist schnelle Resistenzbildung zu beobachten (2, 41). Für *Escherichia coli* liegen die Hemmwerte über 100 γ /ml (41).

4. AMPICILLIN

Das erste "Breitbandpenicillin" erreicht in der Galle von Ratten Konzentrationen bis 440 γ /ml nach Gabe von 100 mg/kg (43). 0,5 γ /ml wirken bactericid auf grampositive Kokken, 5 γ /ml bactericid auf *Escherichia coli* (38).

5. SPIRAMYCIN

Spiramycin wurde von MUHLHARDT (29) wegen starker Anreicherung in der Galle bei Infektionen der Cholangien mit grampositiven Erregern empfohlen, genaue Gallespiegel fehlen. Die MIC gegen grampositive Kokken beträgt 0,19-50 γ /ml, diejenige gegen *Escherichia coli* ist grösser als 100 γ /ml (41).

6. STREPTOMYCIN

Streptomycin wurde von BUDING (3) zur Therapie der Cholangitis empfohlen, jedoch dürfte es wegen seiner hohen Toxizität nur als ultima ratio bei extrem resistenten Erregern in Betracht kommen. Nach Gabe von 500 mg i.v. werden in der menschlichen Galle Spiegel zwischen 0,5 und 32 γ /ml erreicht (36). Die MIC für grampositive Kokken beträgt 0,08-2,6 γ /ml, die MIC für *Escherichia coli* 10-320 γ /ml (17).

7. SULFONAMIDE

Vor allem die weniger toxischen neueren Sulfonamide werden mit Erfolg bei akuten Entzündungen der Gallenwege angewendet, jedoch versagen sie häufig bei chronischen Infektionen (3, 18, 33). Die Gallespiegel nach Gabe von 10 ccm 15 %iger Lösung i.v. variierten zwischen Durchschnittswerten beim Gesunden von 230 γ /ml über 80 γ /ml bei Hepatitis, 22 γ /ml bei Zirrhose der Leber bis 5 γ /ml bei Cysticusverschluss (37). Die MIC für *Escherichia coli* reicht von 15,6 γ /ml bis mehr als 1000 γ /ml (31).

TABELLE II

Vergleich der durch therapeutische Dosen erreichbaren Gallespiegel mit den minimalen Hemmkonzentrationen gegen *Escherichia coli* und grampositive Kokken für einige Antibiotica:

Antibioticum	erreichbare Gallespiegel	MIC E.coli	MIC grampos. Kokken
	γ /ml	γ /ml	γ /ml
Tetracyclin	40 - 320	0,36- 20	0,15 - 0,62
Oxytetracyclin	0,3 - 144	0,36- 20	0,2 - 0,62
Chlortetracyclin	2,4 - 80	0,36- 20	0,1 - 0,62
Demethylchlor- tetracyclin	6,25-130	0,15- 5	0,1 - 0,62
Pyrrolidinomethyl- tetracyclin	2,8 - 397	2 - 4	2 - 4
Chloramphenicol	1,25- 30	3 - 4	2,5 - 10
Oleandomycin	-404	100	0,19 - 6,25
Spiramycin	?	100	0,19 - 50
Ampicillin	bei Ratten: -440	5 bactericid	0,5 bactericid
Streptomycin	0,5 - 32	10 - 320	0,08 - 2,6
Rifamycin SV	490 - 2000	25 - 2500	0,0025- 0,02
Rifamycin M-14	?	6,2 - ?	0,0075- 0,08

(Literaturangaben im Text)

Die genannten Antibiotica wurden in Tabelle II hinsichtlich Galleausscheidung und antibakterieller Wirksamkeit den Rifamycinen gegenübergestellt. Es fällt auf, dass (mit Ausnahme des Demethylchlortetracyclin und des Ampicillin) keine der angeführten Substanzen in der Galle Konzentrationen erreicht, die mit hinreichender Sicherheit über den nötigen Hemmkonzentrationen liegen. Das gilt auch für Rifamycin SV, vor allem bezüglich *Escherichia coli*, während für Rifamycin M-14 über die Galleausscheidung beim Menschen noch keine Werte vorliegen.

Um die Möglichkeiten des Rifamycin M-14 bei Erkrankungen der Gallenwege abschätzen zu können, bedarf es also einer Klärung der beim Menschen zu erwartenden Gallespiegel, umso mehr, als gegen die Rifamycine eine besonders schnell-

le Resistenzbildung beobachtet wurde (24, 30) und sich daher eine unterschwellige Dosierung besonders verhängnisvoll auswirken würde. Zunächst sollen noch die wichtigsten über die Rifamycine vorliegenden Ergebnisse kurz zusammengefasst werden.

III. DIE RIFAMYCINE

ENTWICKLUNG UND ÜBERSICHT

Der 1957 von den Lepetit Forschungslaboratorien isolierte Pilz "*Streptomyces mediterranei nova species*" bildet die Antibiotica Rifamycin A, B, C, D und E (40). Aus Rifamycin B konnte 1959 ein Derivat mit stärkerer antibakterieller Wirksamkeit entwickelt werden: Rifamycin SV, dessen Natriumsalz das Antibiotikum Rifocin^R der Lepetit-Werke darstellt (2). 1963 folgte Rifamycin M-14, das Rifamycin B Diäthylamid (10).

Chemisch erwiesen sich die Rifamycine als überbrückte aromatische Verbindungen. Der aromatische Teil, ein je nach Art des Rifamycins verschieden substituiertes 1,4-Dihydroxy-Naphthalin-Derivat, wird durch eine aliphatische Kette unter Entstehung eines 24-Ringes überbrückt. Methylgruppen und Sauerstoff-Funktionen der aliphatischen Kette weisen auf biogenetische Verwandtschaft mit den Makrolid-Antibiotica Erythromycin und Oleandomycin hin, jedoch ist die Konstitution der Rifamycine keinem der bekannten Antibiotica ähnlich (32).

AKTIVITÄT IN VITRO

Das antibakterielle Spektrum in vitro umfasst in erster Linie grampositive Erreger und *Mycobacterium tuberculosis*. Jedoch scheinen auch gramnegative Keime gegen Rifamycin SV und insbesondere gegen Rifamycin M-14 inässig empfindlich zu sein (10, 12, 28, 49), wie aus Tabelle III zu ersehen ist.

ABBILDUNG 1

Übersicht über die Rifamycine, übersetzt und ergänzt nach GIUNCHI (12)

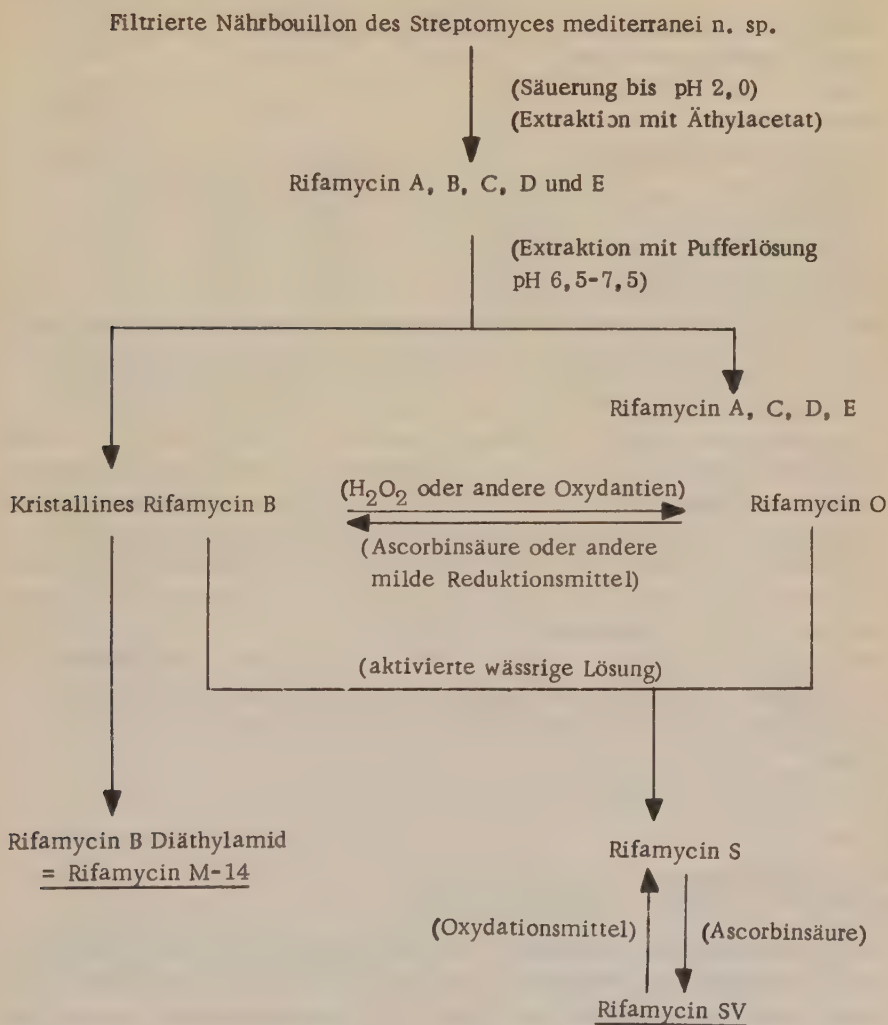


TABELLE III

Minimale Hemmkonzentrationen der Rifamycine gegen verschiedene Keime in γ /ml (10, 12, 28, 49):

	Rifam.B	Rifam.SV	Rifam.M-14
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,025-10	0,005	0,01
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	0,025	0,0025	0,0075
<i>Streptococcus faecalis</i>	0,5	0,05 - 0,4	0,08
<i>Bacillus subtilis</i>	2,5	0,075	0,75
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0,05	0,05	0,075
<i>Escherichia coli</i>	1000	50	6,2
<i>Proteus vulgaris</i>	1000	6,2 - 25	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2000	25 - 50	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1000	25	25
<i>Salmonella typhi</i>	2500	50 - 150	?

Allerdings fand NEUHOLD (30) bei 50 *Escherichia coli*-Stämmen des Wiener Einzugsgebietes eine durchschnittliche minimale Hemmkonzentration von 986 γ Rifamycin SV/ml. Elf Stämme waren mit einer MIC von $> 2500 \gamma$ /ml als spontanresistent zu bezeichnen. Entsprechend verhielten sich *Pseudomonas*, *Proteus* und *Salmonellen*. Von 1820 Stämmen grampositiver Kokken waren 314 spontanresistent. Bei unterschwelliger Dosierung erhöhte sich die MIC von 10 Rifamycin SV-sensiblen *Staphylococcus aureus*-Stämmen innerhalb 11-15 Passagen auf 2500/ml. Diese Resistenz blieb auch nach 50 hemmstofffreien Passagen erhalten. Ähnliche Erfahrungen machte LINZENMEIER (24), der auch bei hoher Rifamycin SV-Konzentration durch erhöhte Einsaat resistente Varianten von *Staphylococcus aureus* züchten konnte (Phänomen der "Springer"); diese Varianten behielten ihre Resistenz über ein Jahr Aufbewahrung und mehrere Passagen.

GEWEBSVERTEILUNG UND AUSSCHIEDUNG

Nach intramuskulärer Injektion von 150 mg Rifamycin SV bzw. M-14 fällt der durchschnittliche Blutspiegel beider Antibiotica von etwa 1,45 γ /ml eine Stunde post injectionem auf etwa 0,05 γ /ml sechs Stunden p.i. ab (49). In Drainagegalle vom Menschen variierten die gefundenen Maximalwerte für Rifamycin SV zwischen 490 und 2000 γ /ml. 18 Stunden p.i. waren noch durchschnittlich 44,4 γ /ml nachweisbar (9). Im Harn wurden maximal 10 γ /ml Rifamycin SV gefunden (42).

Sowohl in der Galle als auch im Urin von Ratten werden bei Rifamycin M-14 etwas höhere Konzentrationen als bei Rifamycin SV gefunden, anscheinend da Rifamycin SV im Gegensatz zu Rifamycin M-14 bei Verwendung therapeutischer Dosen nicht zu 100 % ausgeschieden, sondern zu etwa 20 % im Organismus inaktiviert wird (49).

KLINISCHE ERFAHRUNGEN

Klinische Erfahrungen liegen bisher nur über Rifamycin SV vor. Die therapeutischen Möglichkeiten bei Infektionen der Gallenwege werden sehr verschieden beurteilt. Während einige Autoren mit Rifamycin SV überwiegend gute und sehr gute Erfolge hatten (6, 8, 39, 44), fand SPITZY (42) bei fünf Fällen einen Versager, und LEVRAT und Mitarbeiter (22) sahen bei 13 Fällen schwerer akuter oder subakuter Gallenwegsinfektion in nur 5 Fällen ein eindeutig positives, in 3 Fällen ein fragliches und 5 mal ein negatives Ergebnis nach Therapie mit Rifamycin SV.

IV. EXPERIMENTELLE BEFUNDE

METHODIK

Bei 20 im klinischen Routinebetrieb anfallenden Duodenalsondierungen wurde nach Abnahme der erforderlichen bakteriologischen Proben eine Ampulle Rifamycin M-14 zu 150 mg intramuskulär gespritzt. Gallenproben wurden in verschiedenen Zeitabständen abgenommen und bis zur meist am gleichen Tag stattfindenden Untersuchung auf Rifamycin M-14 bei ca. 4°C aufbewahrt. War der Gallefluss reichlich genug, um im Zeitraum von ± 7 Minuten um den gewünschten Zeitpunkt genügend Galle zu gewinnen, so wurde in einer weiteren Portion der Bilirubingehalt bestimmt. Portionen mit deutlicher, reichlicher Magensaftbeimengung wurden verworfen.

Bestimmung des Rifamycin M-14

Die Bestimmung der Rifamycinspiegel erfolgte mittels eines Hemmhoftestes (Lochtest, 16), am Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und medizinische Mikrobiologie der Universität München unter der freundlichen Anleitung von

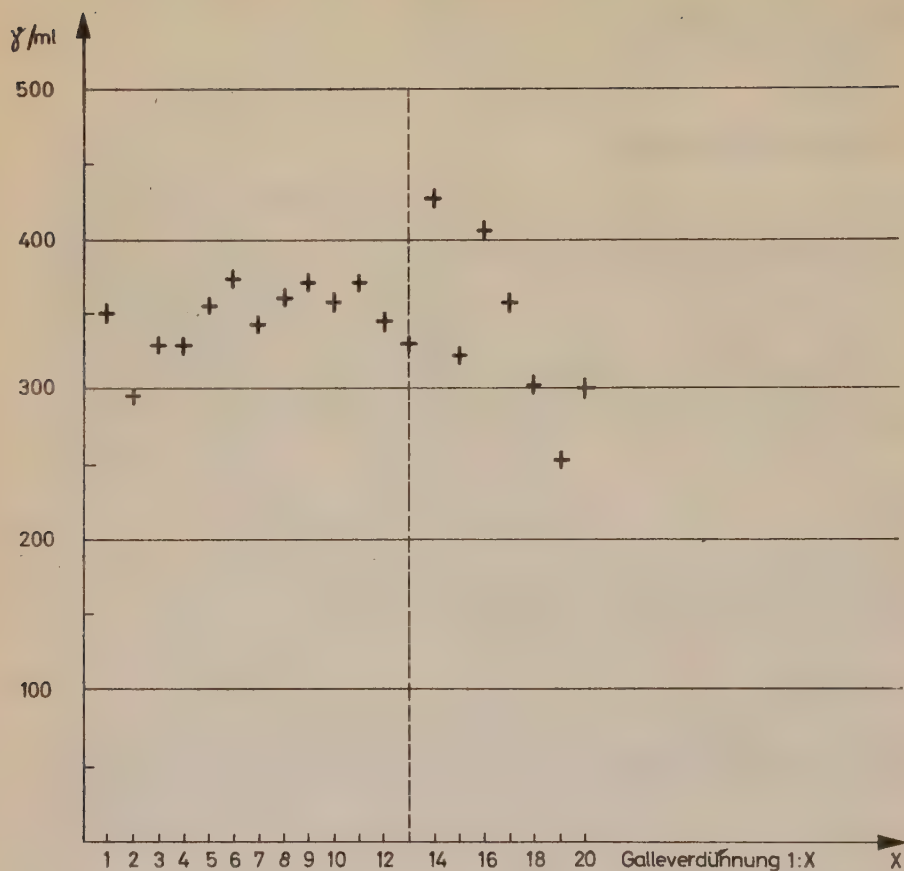


ABBILDUNG 2

Rifamycin-Konzentrationen einer Patientengalle bei Bestimmung mit verschiedenen Galleverdünnungen bis 1 : 20; Zunahme der methodisch bedingten Schwankungen bei Verdünnungen schwächer als 1 : 13.

Herrn Professor Linzenmeier, dem ich für sein verständnisvolles Entgegenkommen herzlich danke.

Aus kristallinem Rifamycin M-14 wurde durch Verdünnung mit $\frac{m}{15}$ Phosphatpuffer pH 7 nach Sörensen eine Stammlösung von 1000 γ /ml hergestellt, aus dieser bei jedem Versuch eine geometrische Verdünnungsreihe bis 1,95 oder 0,49 γ /ml. Die Galleportionen wurden mit demselben Puffer 1:2, 1:4 und 1:8 verdünnt, da sich bei einem Vorversuch in diesem Verdünnungsbereich die geringste Schwankungsbreite in den Ergebnissen gezeigt hatte (Abb.2).

100 ml eines mit Sporen von *Bacillus cereus* ATCC 9634 beimpften Peptonagars wurden auf waagerechter Glasplatte in einem Rahmen von 18 x 24 cm gegossen. Zylinder von 8 mm Durchmesser wurden ausgestanzt und die Stanzlöcher mit je 0,05 ml sämtlicher Rifamycinverdünnungen und Galleverdünnungen aufgefüllt. Nach 1,5 Stunden Praediffusion wurden die Platten 18-20 Stunden bei 37°C bebrütet, anschliessend die Hemmhofdurchmesser bestimmt. Nach den der Rifamycinverdünnungsreihe zugehörigen Durchmessern wurde auf halblogarithmischem Millimeterpapier ein Parameter gezeichnet, an dem die den verschiedenen Galleverdünnungen zugehörigen Rifamycinkonzentrationen abgelesen wurden. Die kleinsten messbaren Werte betrugen 0,5-1 γ /ml.

Um eine Stammlösung öfter verwenden zu können, wurde durch Vergleich älterer und frischer Stammlösung ein Korrekturfaktor bestimmt, um den durch Aktivitätsverlust der Lösung bedingten Fehler auszugleichen. Ausgehend von der anfangs annähernd linear (eigentlich wohl exponential) abfallenden antibakteriellen Aktivität der Stammlösung wurde folgende Formel zugrunde gelegt:

$$c = c_m - \alpha \cdot t \cdot c_m$$

wobei: c = tatsächliche Rifamycinkonzentration

c_m = die mit einer t Tage alten Stammlösung gemessene Rifamycinkonzentration.

Wird die Stammlösung bei ca. 4°C aufbewahrt, so gilt:

$$\alpha = 0,0087 \text{ Tage}^{-1}$$

War es in seltenen Fällen nicht möglich, den gewonnenen Duodenalsaft am gleichen Tag zu verwenden, so erwies sich eine weitere Korrektur als notwendig, und zwar nach der Formel:

$$c_o = c_d + \beta \cdot d \cdot c_d$$

wobei: c_o = Rifamycinspiegel der frischen Sondengalle

c_d = Rifamycinspiegel der Sondengalle d Tage nach Legen der Sonde

Wird der Duodenalsaft bei ca. 4°C aufbewahrt, so gilt:

$$\beta = 0,128 \text{ Tage}^{-1}$$

Es fällt auf, dass bei gleicher Temperatur der Aktivitätsverlust des Rifamycin M-14 in Duodenalsaft etwa 15 mal schneller erfolgt als in Pufferlösung.

ERGEBNISSE

Die klinischen Daten der Patienten sind in Tabelle IV, die erreichten Rifamycin M-14-Konzentrationen im Duodenalsaft zusammen mit den zugehörigen Bilirubinwerten in Tabelle V angegeben.

Zur Berechnung der Mittelwerte wurden nur Portionen mit einem Bilirubingehalt von mehr als 1 mg% herangezogen. Die mittleren Rifamycinspiegel im Duodenalsaft betragen:

0,5 Stunden p.i.	3,66 γ /ml	
1 Stunde p.i.	49,1 γ /ml	
2 Stunden p.i.	348 γ /ml	
2,5 Stunden p.i.	352 γ /ml	
3 Stunden p.i.	192 γ /ml	(nur 2 Messungen)
4 Stunden p.i.	288 γ /ml	(nur 2 Messungen)
5 Stunden p.i.	21 γ /ml	(nur 1 Messung)

Das Maximum der Ausscheidung wird also 2-2,5 Stunden nach der Injektion erreicht. Die höchste Einzelmessung betrug 688 γ /ml 2 Stunden nach Injektion.

Die Mittelwerte und Einzelmessungen sind in ihrem zeitlichen Verlauf in Abb.3 veranschaulicht.

TABELLE IV

Das Patientengut:

In der ersten Zeile ist für jeden Patienten nach der laufenden Nummer der Name, die Krankenblattnummer, das Geschlecht (m., w.), das Alter, die klinische Diagnose und die Gruppe, in die er bezüglich seiner Leberfunktion eingeteilt wurde, angegeben.

Dabei bedeutet: L₁: keine Leberschädigung sicher nachweisbar,

L₂: deutliche, mässige Leberschädigung,

L₃: stark pathologisch veränderte Leberfunktion.

In den folgenden Zeilen sind die pathologischen oder verdächtigen Leberbefunde sowie die Füllung der Gallenwege mit Kontrastmittel angegeben.

- 13) H.W., 662/64, w., 59, Diabetes mell., Oberbauchsyndrom L₁
Gesamtlipide 770 mg%; Prothrombin < 10 % (?)
- 14) K.E., 700/64, w., 71, Hepatopathie, Cholangitis? L₂
Leber handbreit vergrößert, druckschmerzhaft; Bromthalein 5,9 %;
Serumeisen 132 γ%; positive Cholangiographie
- 15) A.B., 750/64, m., 50, Hepatopathie L₂
Elphor: Alb 52 %, α₁ 5,2 %, α₂ 7,3 %, β 12,5 %, γ 23 %;
alkalische Phosphatase 23,8 KAE; Serumbilirubin 0,87/1,65 mg%;
Prothrombin 42 %; Bromthalein 5,9 %; positive Cholangiographie
- 16) M.W., 559/64, w., 66, Cholelithiasis, Thrombophlebitis L₁
Gesamtlipide 910 mg%; positive Cholangiographie
- 17) M.M., 887/64, w., 58, Herzinsuffizienz, Cholelithiasis? L₁
Gesamtlipide 970 mg%; negative Cholangiographie
- 18) M.O., 942/64, w., 49, Pankreas-Karzinom, Cholangitis L₁
(SGOT 41,2 WE; SGPT 42,7 WE); positive Cholangiographie
- 19) J.W., 691/64, m., 24, Urolithiasis, Cholelithiasis? L₁
- 20) H.B., 1247/64, m., 43, Colitis, Hepatopathie? L₁
Prothrombin 53 %

TABELLE V

Konzentrationen des Rifamycin M-14 im Duodenalsaft von 20 Patienten (mit Angabe von Nummer und Leberfunktionsgruppe aus Tabelle IV), angegeben in γ/ml, darunter die jeweils zugehörigen Bilirubinspiegel in mg%.

Patient:		Stunden p.i.:								
Nr.,	Gruppe	1/4	1/2	1	1,5	2	2,5	3	4	5
1)	L ₁					$\frac{315}{16,5}$	$\frac{490}{29,8}$	$\frac{92}{11,5}$	$\frac{490}{16,5}$	
2)	L ₂					331				
3)	L ₂	$\frac{1}{13,9}$								
4)	L ₂		$\frac{1}{5,8}$							

Patient:		Stunden p.i.:								
Nr.,	Gruppe	1/4	1/2	1	1,5	2	2,5	3	4	5
5)	L ₂		$\frac{41}{5,5}$	$\frac{14,3}{5,5}$						
6)	L ₁		$\frac{41}{0,3}$							
7)	L ₂		9,2	37,6		585				
8)	L ₁		$\frac{1}{34,4}$							
9)	L ₁		$\frac{3,3}{7,4}$	$\frac{7,6}{7,4}$	$\frac{26,3}{7,4}$					
10)	L ₁		$\frac{4,2}{17,2}$	$\frac{18,3}{17,2}$	$\frac{268}{17,2}$					
11)	L ₁		6,9	157		688		316	86,5	21
12)	L ₃		$\frac{5}{11,5}$	$\frac{5,5}{11,5}$		$\frac{24,3}{11,5}$				
13)	L ₁		41	7,25		223	213			
14)	L ₂		3,2	23		395				
15)	L ₂		11,6			65,6				
16)	L ₁		$\frac{2,0}{20,4}$	$\frac{132}{22,5}$		$\frac{377}{56,2}$				
17)	L ₁		$\frac{7}{15,4}$	$\frac{107,4}{21}$		$\frac{357}{33}$				
18)	L ₁		$\frac{1}{6}$	$\frac{1,5}{?}$		$\frac{2,2}{?}$		$\frac{67,6}{3,54}$		
19)	L ₁		3,8	43,2						
20)	L ₁		$\frac{1}{0,64}$		$\frac{9,7}{?}$	$\frac{11,1}{?}$				

V. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die grosse Schwankungsbreite in den gefundenen Werten, die sicher grösser ist als der methodische Fehler, legt es nahe zu untersuchen, ob eine Abhängigkeit der Rifamycinausscheidung von klinischen Befunden besteht. Die Patienten wurden zu diesem Zweck nach ihrer Leberfunktion in drei Gruppen eingeteilt: L_1 = Leberschädigung nicht oder nicht eindeutig nachweisbar, L_2 = deutliche, mässige Leberschädigung vorhanden, L_3 = sämtliche Leberbefunde stark pathologisch verändert.

Wie Abb. 4 zeigt, besteht zwischen den Gruppen L_1 und L_2 kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Ausscheidung von Rifamycin M-14 mit der Galle, wenn auch die höchste gemessene Konzentration von 688 γ /ml bei einem jungen, gesunden Individuum gefunden wurde. Jedoch ist deutlich, dass bei stark pathologisch veränderter Leberfunktion die Konzentrationen mit 5,5 γ /ml eine Stunde p.i. und 24,3 γ /ml zwei Stunden p.i. nur etwa 1/10 bis 1/14 des Durchschnitts betragen. Der Wert 1/2 Stunde p.i. ist für Vergleiche offenbar unbrauchbar, weil hier anscheinend durch den langen Weg der Galle von den Cholangien über Duodenum und Sonde zum Reagenzglas die zufälligen Schwankungen besonders gross sind. Da ausschliesslich klinisch indizierte Sonden gelegt wurden, konnte leider nur eine Patientin mit wirklich schwerem Leberschaden untersucht werden, so dass eine statistische Auswertung nicht möglich ist. Jedoch kann mit hinreichender Sicherheit gesagt werden, dass im Gegensatz etwa zu den Sulfonamiden (37), eine nennenswerte Erniedrigung der Werte erst bei ausgesprochen schwerem Leberschaden gefunden wird, während bei mässigem Leberschaden keine klinisch bedeutsame Verminderung der Galleausscheidung zu erwarten ist.

Um grössere Fehler durch zufällig besonders starke Galleverdünnung im Duodenum auszuschliessen, wurde die Rifamycinkonzentration in allen möglichen Fällen ausser in γ Rifamycin pro ml Duodenalsaft auch noch in mg Rifamycin pro mg Bilirubin bestimmt. Wie Abb. 5 zeigt, werden auch pro mg Bilirubin bei stark pathologisch veränderter Leberfunktion nur etwa 2/11 der Rifamycinmenge ausgeschieden, die sich bei normaler oder wenig gestörter Leberfunktion findet. Diese Erniedrigung der Gallespiegel bei schwerer Leberschädigung steht auch in Übereinstimmung mit den von ZASLOW (48) über die Tetracyclinausscheidung angegebenen Daten; dort wurden aber zum Teil überhaupt keine messbaren Tetracyclinmengen mehr gefunden.

Eine deutlich nachweisbare Abhängigkeit der Konzentrationen des Rifamycin M-14 im Duodenalsaft von der Biligradin- oder Biloptinausscheidung durch die Leber ergab sich dagegen nicht (Abb. 6). Der Mittelwert zwei Stunden nach Injektion von Rifamycin M-14 beträgt 381 γ /ml bei guter röntgenologischer Darstellung der Gallenwege, bei schlechter Darstellung 245 γ /ml.

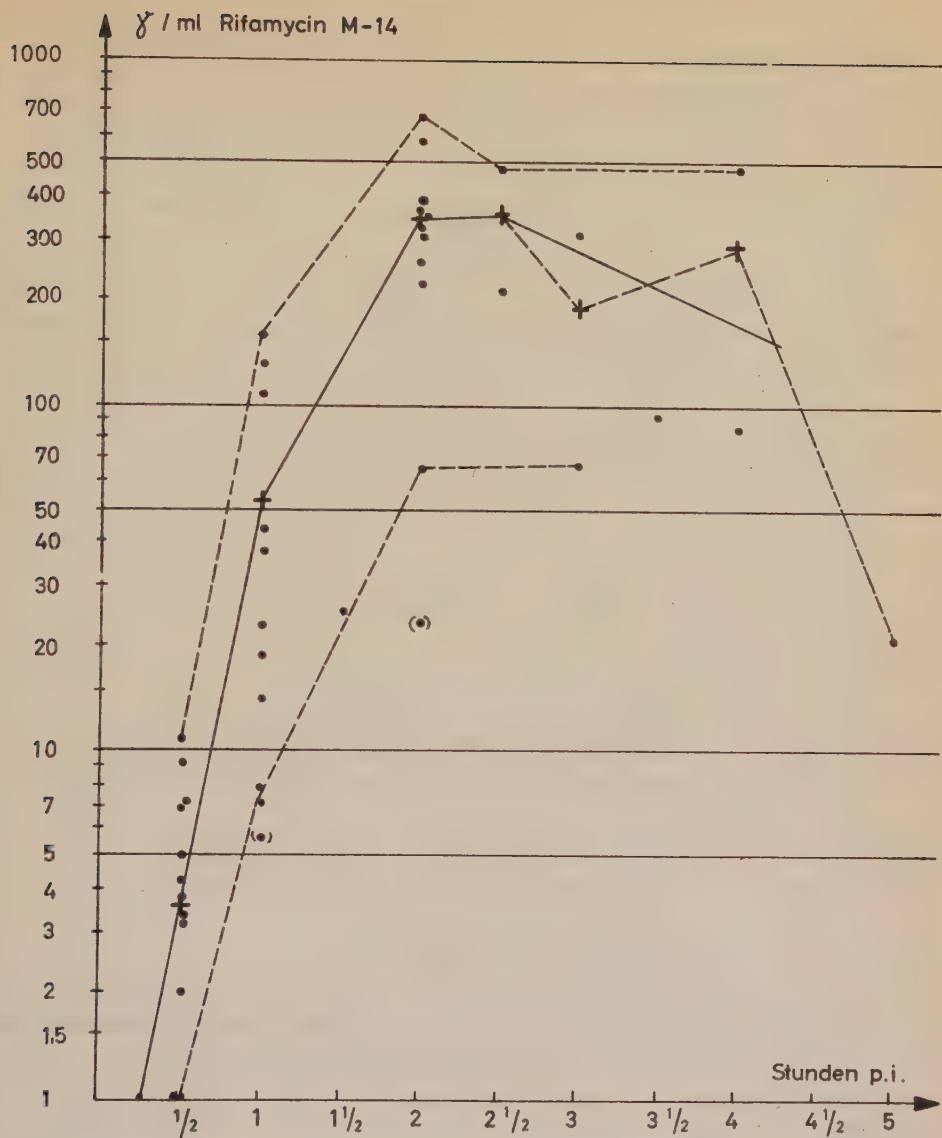


ABBILDUNG 3

Einzelmessungen über 1 γ /ml und Kurve der arithmetischen Mittelwerte (—) .- - - - = Begrenzung der Schwankungsbreite bei Probanden ohne schwer geschädigte Leberfunktion.

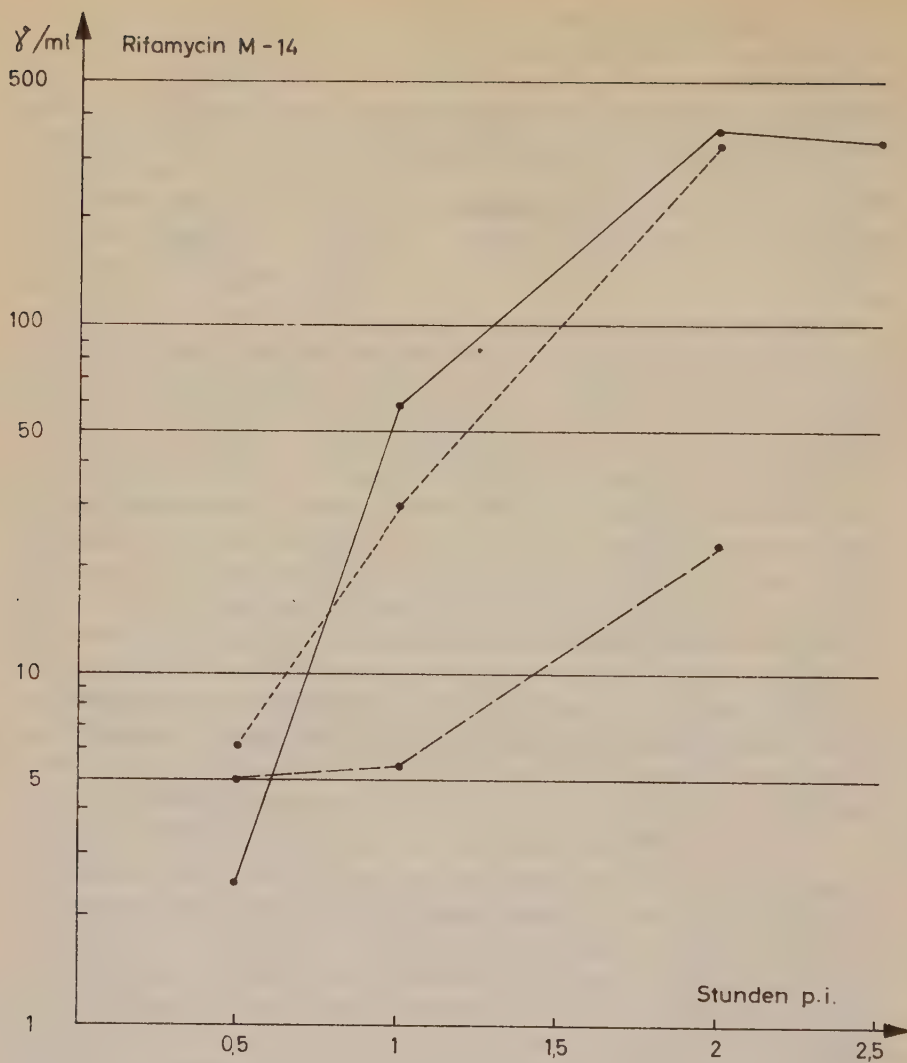


ABBILDUNG 4

- = Mittelwerte der Patientengruppe L_1 ohne sicher nachweisbaren Leberschaden
- - - = Mittelwerte der Patientengruppe L_2 mit deutlicher, mässiger Leberschädigung
- · - = Mittelwerte der Patientengruppe L_3 mit schwerer Leberschädigung (nur eine Probandin)

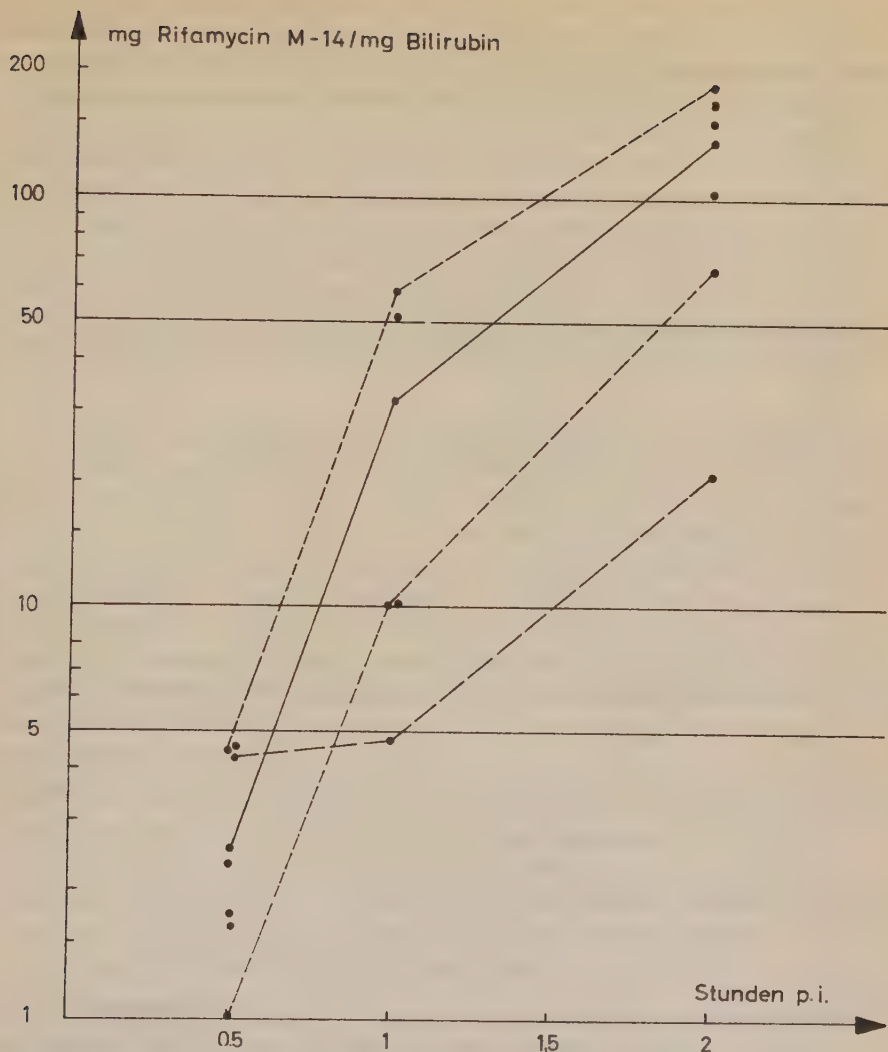


ABBILDUNG 5

Rifamycinwerte pro Bilirubingehalt des Duodenalsaftes

- = Kurve der arithmetischen Mittelwerte bei Probanden ohne schwere Leberschädigung
- = Begrenzung der Schwankungsbreite in dieser Gruppe
- = Werte bei stark pathologisch veränderter Leberfunktion

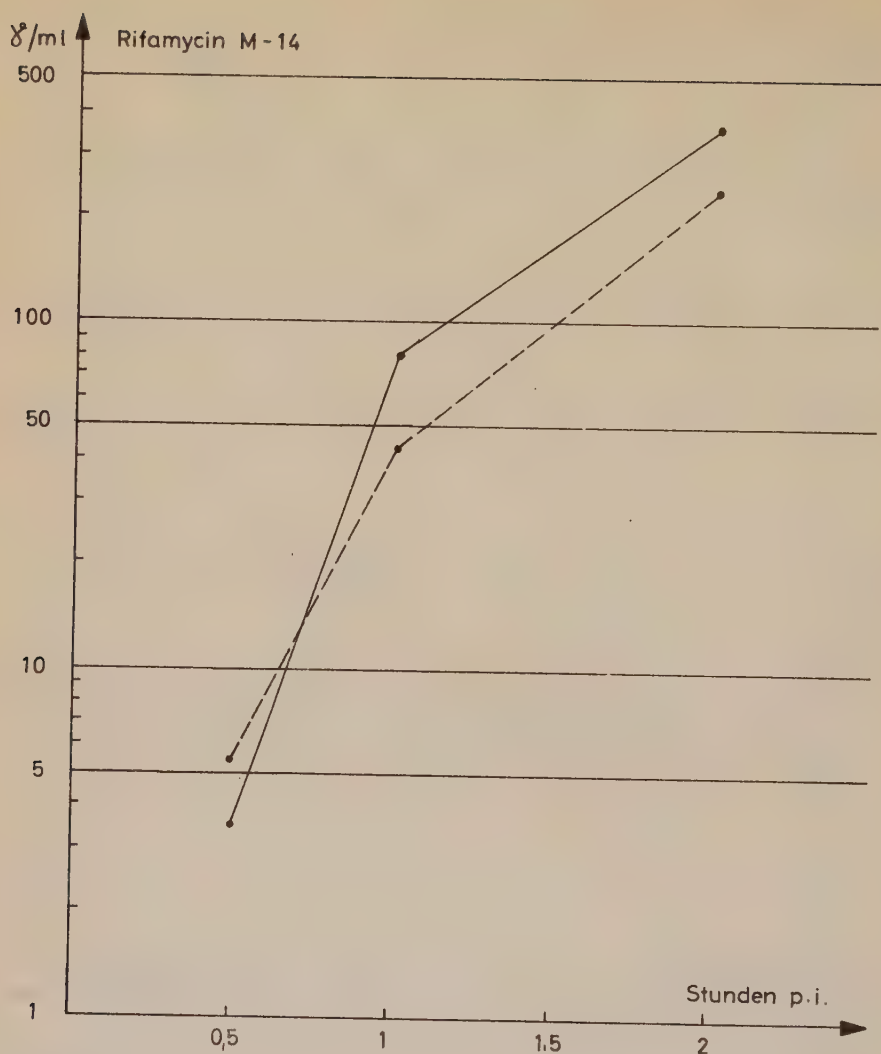


ABBILDUNG 6

Galleausscheidung von Rifamycin M-14 bei guter und schlechter Biligradin- bzw. Biloptinausscheidung.

- = Rifamycin M-14 in Sondengalle bei guter röntgenologischer Darstellung der Gallenwege
- - - = Rifamycin M-14 in Sondengalle bei schlechter röntgenologischer Darstellung der Gallenwege

Lässt man Fälle mit schwerer Leberschädigung ausser Betracht, so kann man also zwei Stunden nach Injektion von 150 mg Rifamycin M-14 mit Konzentrationen von etwa 65 bis 690 γ /ml in der Duodenalgalle rechnen, in Leber- und Blasengalle sicher auch mit höheren Werten, wie sie FÜRÉSZ und Mitarbeiter (9) für Rifamycin SV mit Mittelwerten von 1100 γ /ml drei Stunden nach Injektion von 250 mg fanden. Da nun einerseits angegeben wird, dass bei den Rifamycinen die bactericiden Konzentrationen nahezu gleich den bakteriostatischen Konzentrationen sind (28) und andererseits nach FÜRÉSZ und TIMBAL (10) die Hemmwerte des Rifamycin M-14 gegen grampositive Kokken bei maximal 0,08 γ /ml, gegen *Escherichia coli* bei 6,2 γ /ml und gegen andere grampositive Keime zwischen 25 und 50 γ /ml liegen sollen, könnte man annehmen, dass die antibakterielle Wirkung des Rifamycin M-14 in der Galle ein breites Spektrum umfasst.

Da jedoch bereits fünf Stunden nach Injektion nur noch 21 γ /ml gefunden wurden, müsste eine mindestens viermalige Applikation täglich gefordert werden (die Firma empfiehlt zwei bis drei Injektionen pro die), und selbst dann wären Perioden mit unterschwelliger Konzentration nicht sicher zu vermeiden. In der Praxis stösst eine so häufige intramuskuläre Injektion auf wenig Gegenliebe. Allerdings wurden bei unseren Versuchen auch auf Befragen keine Beschwerden nach der Verabreichung geäußert. Bereits zu Anfang wurde zwar betont, dass praktisch bei keinem bekannten Antibioticum eine möglicherweise unterschwellige Konzentration in der Galle zu vermeiden ist; die Rifamycine bewirken jedoch, wie LINZENMEIER (24) nachwies, bei Unterdosierung besonders schnell eine Resistenzbildung.

Auch muss damit gerechnet werden, dass noch Enterobakterienstämme gefunden werden, die gegen Rifamycin M-14 ähnlich spontanresistent sind wie gegen Rifamycin SV, gegen das manche Colistämme mit Hemmwerten von über 2500 γ /ml spontan absolut resistent sind (30). Die Zahl der resistenten Stämme würde natürlich wie bei allen bekannten Antibioticis im Falle breiter therapeutischer Anwendung noch beträchtlich zunehmen.

Wenn auch in diesem Zusammenhang noch viele Teilfragen zu klären wären, insbesondere bezüglich der Resistenzentwicklung durch *Escherichia coli*, so scheint doch eine klinische Erprobung angezeigt, vor allem bei Infektionen der Gallenwege mit tetracyclinresistenten Keimen, da dem Kliniker beim Versagen dieser klassischen Antibiotica der Gallenwege keine anderen sicher wirksamen Mittel mehr zur Verfügung stehen.

Zudem muss bedacht werden, dass für den therapeutischen Effekt eines Antibioticums nicht allein die Konzentration in der betreffenden Körperflüssigkeit, sondern auch diejenige im umgebenden Gewebe entscheidend ist (19), - ein

Umstand, der vielleicht zum Teil das Versagen von Rifamycin M-14 bei zwei von uns therapierten Fällen chronisch rezidivierender Cholangitis mit septischen Schüben erklärt. Es wäre daher vielleicht angebracht, Rifamycin M-14 in solchen tetracyclinresistenten Fällen kombiniert mit einem gegen gramnegative Keime wirksamen Mittel zu verwenden. Denn Rifamycin erreicht im Serum nur Werte um $1 \gamma/\text{ml}$ (49), wobei nur grampositive Keime gehemmt werden.

Den Indikationsbereich der Rifamycine primär auf Infektionen der Gallenwege mit grampositiven Keimen zu beschränken, wie von MUHLHARDT (29) für Spiramycin vorgeschlagen, erweist sich in praxi als fast unmöglich, da bakteriologische Befunde aus Sondengalle immer mit einem hohen Mass von Unsicherheit belastet sind und in jedem Fall zumindest potentiell oder zusätzlich mit sämtlichen Enterobakterien gerechnet werden muss.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Nach Analyse der Möglichkeiten einer antibakteriellen Therapie der Gallenwegsinfektionen und einem kurzen Überblick über die Rifamycine wurde von eigenen Untersuchungen über die Konzentrationen des Rifamycin B Diäthylamid (= Rifamycin M-14) in der menschlichen Galle berichtet.

Zur Untersuchung gelangte der mittels Duodenalsonde nach Einhorn gewonnene Duodenalsaft von 20 Patienten. Ausser dem Bilirubingehalt wurden die Rifamycin M-14-Konzentrationen bis maximal fünf Stunden nach intramuskulärer Injektion von 150 mg Rifamycin M-14 mittels des mikrobiologischen Lochtestes (16) ermittelt. Als Testkeim diente *Bacillus cereus* ATCC 9634.

Das Maximum der Ausscheidung wurde 2 bis 2,5 Stunden p.i. mit Mittelwerten von 348 γ /ml bzw. 352 γ /ml erreicht. Lag keine oder nur eine mässige Leberschädigung vor, so schwankten die Werte zwei Stunden p.i. zwischen 65,5 und 688 γ /ml. Lediglich bei einer Patientin mit schwerer Leberschädigung war eine deutliche Erniedrigung der Spiegel auf 24,3 γ /ml zwei Stunden p.i. nachweisbar. Fünf Stunden p.i. war die Konzentration in der Galle des Gesunden auf 21 γ /ml abgesunken.

Ein Vergleich mit den in der Literatur angegebenen Hemmkonzentrationen zeigt, dass eine Hemmung auch gramnegativer Keime in der menschlichen Galle durch Rifamycin M-14 möglich ist, dass jedoch bei der bisher vorgeschlagenen Dosierung von 2-3 mal täglich 150 mg unterschwellige Gallenspiegel nicht zu vermeiden sind. Für die therapeutische Erprobung wird daher vorgeschlagen, alle sechs Stunden 150 mg intramuskulär zu geben.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Bartelheimer, H., Maring, H., Stimming, H.-J.:
Quantitative fraktionierte Pankreassaftuntersuchungen bei
Pankreas- sowie Gallenwegs- und Lebererkrankungen.
Klin. Wschr. 33, 160-174 (1955)
- 2) Bernstein, A., Piller, M.:
Über einige klinische und experimentelle Erfahrungen
mit Romicil (Oleandomycin).
Schweiz. Med. Wschr. 86, 1247-1252 (1956)
- 3) Buding, A.:
Klinisch therapeutische Erfahrungen mit der Cholangitis.
Dtsch. med. J. 5, 489-493 (1954)
- 4) Bünger, P., Thies, G., Demuth, H.:
Untersuchungen mit Pyrrolidino-methyl-tetracyclin.
Medizinische 1958, 1317-1326
- 5) Daikos, G.K., Athanasiadou, M., Papadakis, E.:
Empfindlichkeit pathogener Staphylokokken und gramne-
gativer Bakterien gegenüber Vancomycin und anderen
Antibiotica.
Arch. f. Mikrobiologie 35, 248-251 (1960)
- 6) Dioguardi, N., Secchi, G.C.:
Considerazioni sull'impiego della rifamicina SV in alcu-
ne affezioni delle vie biliari.
Chemotherapia 7, 409-416 (1963)
- 7) McDougal, B., Gibson, F.:
The Effect of the Isomers of Chloramphenicol on the
Growth and Indole Synthesis by Escherichia.
Austral. J. exp. Biol. and med. Science 36, 245-250 (1958)
- 8) Ferrante, G.:
Sull'impiego delle rifamicine in chirurgia.
Chemotherapia 7, 331-343 (1963)
- 9) Fürész, S., Acocella, G., Scotti, R.:
Experimental Data for the Use of Rifamycin SV in the
Biliary Tract Infections: in vitro Activity against various
Pathogenetic Bacteria and Bile Concentrations in Man.
Chemotherapia 7, 365-373 (1963)

- 10) Fürész, S., Timbal, M.T.:
Antibacterial Activity of Rifamycins.
Chemotherapia 7, 200-208 (1963)
- 11) Garrod, L.P., Waterworth, P.M.:
The Relative Merits of the four Tetracyclines.
Antibiotics Ann. 1959-1960, 440-446
- 12) Giunchi, G.: The Rifamycins.
IInd internat. Symp. Chemotherapy, Naples 1961.
Antib. et Chemother. 11, 61-83 (1963)
- 13) Greif, M.St.: The Use of a Tetracycline-Oleandomycine Preparation in the
Treatment of Cholecystitis and Cholangitis.
Antibiotics Ann. 1959-1960, 823-828
- 14) Greif, St.: Intravenöse Tetracyclin-Therapie (Reverin) bei Staphylokok-
keninfektionen der galleabführenden Wege.
Wiener med. Wschr. 110, 83-84 (1960)
- 15) Hoesch, K.: Über den primären Trypsinangriff im Pankreas, in den Gal-
lenwegen und der Leber.
Zschr. klin. Med. 110, 735-747 (1929)
- 16) Klein, P.: Der Lochtest. Bakteriologische Grundlagen der chemothe-
rapeutischen Laboratoriumspraxis.
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg, 87-109 (1957)
- 17) Knedel, M.: Ergebnisse der Streptomycinbehandlung.
Pro medico 1949, 187-194
- 18) Krüger, R.: Die Behandlung der bakteriellen Gallenwegserkrankungen
mit Chloromycetin.
D. dtsh. Gesundheitswesen 9, 1482-1487 (1954)
- 19) Kuemmerle, H.P., Contzen, H.:
Experimentelle Studie zum Verteilungsproblem der Antibio-
tica (Tetracyclin-Derivate) und neuerer Sulfonamide im
pathologisch-veränderten Gewebe des Menschen.
Chemotherapia 4, 535-562 (1962)
- 20) Kunin, C.M., Finland, M.:
Excretion of Demethylchlortetracycline into the Bile.
New England J. of Med. 261, 1069-1071 (1959)
- 21) Lambrecht, R.: Nachweis von Reverin in der Galle nach parenteraler Anwen-
dung.
Med. Klin. 53, 1511-1514 (1958)

- 22) Levrat, M., Brette, R., Truchot, R.:
A propos de treize observations de syndrome infectieux
biliaire traité par la rifamycine SV.
Chemotherapia 7, 425-436 (1963)
- 23) Limson, B.M.: Efficacy of Demethylchlortetracycline in severe systemic
infektions laboratory and clinical studies.
Antib.Med.8, 98-106 (1961)
- 24) Linzenmeier, G.:
Hemmhofsteste mit Demethylchlortetracyclin (DMCT).
Chemotherapia 1, 205-214 (1960)
- 25) Linzenmeier, G.:
In vitro-Versuche mit Rifamycin SV gegenüber Staphylo-
kokkus aureus.
Chemotherapia 7, 236-241 (1963)
- 26) Linz, R., Lecocq, E., Wauters, G.:
Relation entre les concentrations bactériennes et les con-
centrations de streptomycine nécessaire pour produire l'ef-
fet bactériostatique.
C.r.Soc.Biol.144, 723 (1950)
- 27) Malamos, B., Daikos, G.K., Kourkoumeli, P., Paradelis, A.:
In vitro-Empfindlichkeit verschiedener pathogener Keime
gegenüber den vier Tetracyclinen Demethylchlortetracyclin,
Chlortetracyclin, Oxytetracyclin und Tetracyclin.
Zschr.f.Hygiene 146, 544-547 (1960)
- 28) Monnier, J., Bourse, R.:
Quelques résultats bacteriologiques de l'étude in vitro de
la rifamycine SV.
Chemotherapia 7, 220-235 (1963)
- 29) Muhlhardt, G.: Klinische Erfahrungen mit Spiramycin.
Dtsch.med.Wschr.84, 1545-1548 (1959)
- 30) Neuhold, R.: Erfahrungen mit Rifamycin SV.
Chemotherapia 7, 253-258 (1963)
- 31) Pankey, G.A., Collin, M.V.:
In Vitro Susceptibility of Gram-Negative Urinary Tract
Bacteria to Sulfamoxole.
Antib.and Chemother.12, 440-442 (1962)

- 32) Prelog, V.: Über die Konstitution der Rifamycine.
Chemotherapia 7, 133-136 (1963)
- 33) Presser, W., Ritzerfeld, W.:
Ein Beitrag zur klinischen Bewertung der Bakteriocholie.
Med.Klin.53, 1293-1297 (1958)
- 34) Presser, W., Ritzerfeld, W.:
Die bakteriologische Untersuchung der Drainage-Galle aus
klinischer Sicht.
Ann.Univ.Saraviensis-Med- 1959, 109-114
- 35) Presser, W., Ritzerfeld, W.:
Untersuchungen zur klinischen Bewertung des Bakterienbe-
fundes in der Galle.
Med.Klin.54, 1387-1391 (1959)
- 36) Pulaski, E.J., Matthew, H.F.:
Gallbladder Bile Concentrations of the Major Antibiotics
following Intravenous Administration.
Surg., Gynec. and Obstetrics 100, 4, 571-574 (1955)
- 37) Rissel, E., Stefenelli, N.:
Zur Sulfonamidbehandlung der Gallenwegsinfektionen.
Wiener klin.Wschr.69, 262-265 (1957)
- 38) Rolinson, G.N., Stevens, S.:
Microbiological Studies on a New Broad-Spectrum Penicillin,
"Penbritin".
Brit.med.J.5246, 191-196 (1961)
- 39) Ruiloba, J.: Experiencias con la rifamicina SV: informe preliminar.
Chemotherapia 7, 379-387 (1963)
- 40) Sensi, P., Greco, A.M., Balotta, R.:
Rifamycin I. Isolation and properties of rifomycin B and
rifomycin complex.
Antib. Ann.1959-1960, 262-270
- 41) Sous, H., Krüpe, W., Osterloh, G., Mückter, H.:
Die Mittelspektrum-Antibiotica Erythromycin, Oleandomycin,
Novobiocin und Spiramycin unter experimentellen Bedin-
gungen.
Arzneimittelforschg.8, 386-390 (1958)

- 42) Spitzzy, K.H.: Über die Stellung der Rifamycine in der antibakteriellen Chemotherapie.
Chemotherapia 7, 317-320 (1963)
 - 43) Stewart, G., Harrison, P.:
Excretion and re-excretion of a broad-spectrum Penicillin in bile.
Brit.J.Pharmacol. 17, 414-419 (1961)
 - 44) Sureau, B.: La rifamycine SV dans le infections voies biliaires.
Chemotherapia 7, 439-447 (1963)
 - 45) Umber, F.: Erkrankungen der steinfreien Gallenwege und ihre Folgen.
Verh.d.dtsch.Ges.f.innere Med., 44.Kongress 289-301 (1932)
 - 46) Woodward, T.E., Smadel, J.E., Ley, H.L. jr.:
Chloramphenicol and other Antibiotics in the Treatment of Typhoid Fever and Typhoid Carriers.
J.Clin.Invest. 29, 87-99 (1950)
 - 47) Zaslow, J., Hewlett, T.H., Goldsmith, R.:
The Excretion and Concentration of Aureomycin in the Abnormal Human Biliary Tract.
Gastroenterology 16, 479-483 (1950)
 - 48) Zaslow, J.: Antibiotics in Diseases of the biliary tract.
J.Am.Med.Ass. 152, 1683-1686 (1953)
 - 49) Angaben der Herstellerfirma Lepetit, Mailand (1963)
- Weitere, nicht zitierte Literatur über Rifamycine:
Chemotherapia 7, 133-680 (1963).

Herrn Oberarzt Professor Dr. W. Lang danke ich aufrichtig für die Überlassung des Themas, die Referierung der Arbeit und für seine freundlichen, hilfreichen Ratschläge während der Untersuchungen und der Niederschrift.

Herrn Professor Dr. G. Linzenmeier vom Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und medizinische Mikrobiologie bin ich zu besonderem Dank verpflichtet für die Auslieferung des Testkeimes und weiterer technischer Hilfsmittel sowie für die wertvollen Hinweise zur Gestaltung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 16. Juni 1939 wurde ich, Dieter Horst Berger, als zweiter Sohn des Obersteuerinspektors Dr. rer. oec. Horst Berger und seiner Ehefrau Elisabeth in Dresden geboren. Im Jahre 1940 siedelte unsere Familie nach Herrsching/Obb. über, da mein Vater an die dortige Finanzschule versetzt wurde.

Hier besuchte ich von 1945-1949 die Volksschule und von 1949-1952 die private Oberrealschule Prof. Dr. Kölzer. 1952 wechselte ich in die staatliche Oberrealschule München-Pasing, an der ich 1958 das Abitur ablegte.

Anschliessend begann ich mit dem Studium der Mathematik und Physik an der Universität München. Jedoch befriedigten mich diese Fächer schon im zweiten Semester kaum mehr, so dass ich im Wintersemester 1959/60 das Studium der Medizin anfang.

Sowohl die vorklinischen, als auch die klinischen Fächer studierte ich in München, da ich hier bei meiner Mutter wohnen kann (mein Vater verunglückte 1947 tödlich). Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich im Oktober 1960 mit Note II, die ärztliche Vorprüfung im Februar 1962 ebenfalls mit Note II ab. Die ärztliche Prüfung legte ich am 4. August 1965 mit dem Gesamturteil "sehr gut" ab.

Seit 1. September arbeite ich am Städtischen Krankenhaus Weilheim Obb. als Medizinalassistent auf der chirurgischen Abteilung.

